

onderzoek ontdekte en de tandarts van patiënt B, die ernstige verdenking koesterde, getuige de gemaakte kleurenfoto, die hij meestuurde.

Bij de patiënte C werd een 'drukulcus' verwaarloosd. De vergissing is begrijpelijk, het niet vervolgen van de laesie tot genezing optrad, was de fout. De aandoening bij de jongste patiënte (D) uit de reeks was zeker de verraderlijkste. Dat ook een jonge vrouw een zeer kwaadaardig gezwel kan hebben in de soms niet goed te inspecteren mondbodem zij de les van deze patiënte. Pijn en zwelling bij

palpatie hadden in dit geval toch zeker tot een vroegere exploratie moeten leiden. De snelle reactie van haar tandarts en de exploratie van haar kaakchirurg hebben hopelijk nog tot een goede afloop bijgedragen.

Conclusie

Denken in cliché's en verkeerde diagnoses zullen ook de ervaren steeds weer parten spelen. Er is echter een bepaalde routine, die deze hiaten in onze professionele kwaliteiten kan goed maken:

1. Nooit een laesie, waarvan de diag-

nose niet vaststaat bagatelliseren, resp. ongemoeid laten.

2. Observatie (d.w.z. de patiënt terugbestellen) bij twijfel.

3. Geëxcideerd weefsel histologisch laten onderzoeken.

Summary:

Title: Early diagnosis of carcinoma in the mouth.

Early diagnosis of carcinoma in the mouth by the general practitioner is discussed. Some examples are given of problems in this field.

Februari 1976. Adres: Dr. P. Egyedi,
Catharijnesingel 101,
Utrecht.

GENETIC ENGINEERING (I)

ONCONVENTIONELE METHODEN
VOOR DE CONSTRUCTIE VAN NIEUWE SPECIES

A. RÖRSCH

Trefwoorden: Genetica

Het lijkt – gezien ook het feit dat antropogenetica een vak is dat deel uitmaakt van het onderwijspakket van de studie in de tandheelkunde – zeker nuttig, de lezer in het kader van het zgn. postacademisch onderwijs iets te doen mededelen over de vorderingen op dit terrein, ook al gaat dat dan ditmaal buiten het strikt tandheelkundig speurwerk om. De Redactie werd in de gelegenheid gesteld een serie artikelen over deze materie onverkort over te nemen. Deze serie werd nl. gepubliceerd in *Medisch Contact* (30:583, 1975). De Redactie van dit Tijdschrift is de auteur, zowel als de Redactie van *Medisch Contact*, zeer erkentelijk voor hun bereidwillige medewerking in deze.

Redactie

Inleiding

Genetic engineering heeft terecht nog steeds het image van 'science fiction'. De tijd dat nieuwe soorten met elke gewenste combinatie aan genetische eigenschappen, afkomstig uit het planten- of dierenrijk, bij een genetische fabriek kunnen worden besteld is nog ver. Dat science fiction toch binnen afzienbare tijd realiteit



Tigerlilia Terribilis

Uit het laboratorium voor Moleculaire Genetica van de rijksuniversiteit te Leiden.

kan worden is vooralsnog onvoldoende argument om in dezen optimistisch te zijn. Indien dit wel het geval was dan zou de science fiction van de vorige eeuw thans realiteit moeten zijn en dat is zeker niet het geval met de constructie van het plant-dier chimeer, *Tigerlilia terribilis*, weergegeven in de kop van dit artikel die door E. Lear in 1862 werd beschreven.

Door het toegenomen manipulatievermogen op moleculair niveau doen zich echter thans wel bijzondere mogelijkheden voor. De Nobelprijswinnaar Sir Macfarlane Burnet heeft weliswaar in 1971 nog, in zijn boek 'Genes, dreams and realities' de nodige twijfels geuit over de praktische toepassing, bijvoorbeeld bij het corrigeren van aangeboren afwijkingen, maar dat neemt niet weg dat er vele medische implicaties zijn die de aandacht verdienen.

Samenvatting:

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van een aantal onconventionele methoden die in principe kunnen worden toegepast om nieuwe species te construeren of om de genetische informatie van een soort te veranderen. In een tweede artikel zal in het bijzonder worden ingegaan op de overdracht van dierlijke en plantaardige genen naar bacteriën omdat dit proces op dit moment in het middelpunt van de belangstelling staat. In een derde artikel zullen enige gevaren van het toegenomen manipulatievermogen worden behandeld.

Definitie

Als we de term genetic engineering letterlijk nemen, zouden wij daaronder moeten verstaan, elke moedwillige verandering van de genetische informatie-inhoud van een species. Het werd dan in de 17de eeuw al toegepast door de Hollandse bollenkwekers die door (conventionele) kruising nieuwe tulpen produceerden, die voor 1000 gulden per bol (prijsindex 1636!) werden verhandeld. Dit voorbeeld is echter slechts van belang om de maatschappelijke implicaties van de toegepaste genetica te illustreren; de dwaze tulpenhandel leidde tot een met de 'Wall Street crash' vergelijkbare paniek op de beurs van Amsterdam.

Als we genetic engineering als boven aangegeven definiëren, dan moeten

we daaronder het gehele gebied der toegepaste genetica dus vatten, waaronder ook de stralengenetica en de chemische mutagenese. Het verdient uit wetenschappelijk oogpunt toch de voorkeur het begrip genetic engineering meer beperkt te houden, bijvoorbeeld tot al die processen waarbij (gezuiverd) desoxyribonucleïnezuur (DNA) wordt gebruikt. In dat geval missen we echter de interessante producten die bij de zogenaamde celhybridisatie ontstaan. Daarom is door ons (Heyn et al., 1974) voorgesteld, dat onder genetic engineering is te verstaan, elke genetische manipulatie die tot een nieuwe combinatie van erfelijke eigenschappen leidt, waarbij echter geen gebruik gemaakt wordt van de normale sexuele cyclus. We maken daarbij onderscheid tussen twee typen experimenten, te weten de moleculaire benadering, waarbij gezuiverd DNA wordt gebruikt en de cellulaire benadering waaraan celhybridisatie ten grondslag ligt.

Beperkingen van de klassieke genetica

In de klassieke genetica wordt nageslacht geproduceerd door de bevruchting van (haploïde) eieren door haploïde) spermatozoën. De gevormde zygoot ontwikkelt zich door deling en cel-differentiatie (specialisatie) tot een overeenkomstig individu als de ouders, doch met een nieuwe combinatie van erfelijke eigenschappen. Selectie van variëteiten vindt plaats door ingenieuze kruis-schema's toe te passen, waarbij inteelt een belangrijke procedure is en door gebruik te maken van speciale spontane of geïnduceerde mutanten. Het aantal mogelijke combinaties van eigenschappen dat gemaakt kan worden is echter zeer beperkt en wel door de natuurlijke kruisings-incompatibiliteit tussen de soorten. Daarop zijn natuurlijk uitzonderingen (bijvoorbeeld: de muilezel, die overigens zelf onvruchtbaar is) maar hoe beperkt de mogelijkheden zijn, moge blijken uit het feit dat de classificatie-biologen juist het vermogen of onvermogen om tussen individuen seksuele uitwisseling te bewerkstelligen, gebruiken als hulpmiddel om vast te stellen of deze

individuen tot dezelfde of tot verschillende soorten behoren.

Het hanteren van eieren

Wanneer dit onvermogen langs seksuele weg hybriden te produceren uitsluitend veroorzaakt werd door onvermogen om copulatie te bewerkstelligen, dan zou de oplossing zijn de bevruchting van eicellen *in vitro* uit te voeren, gevolgd door herinplantatie in een moederdier. De ervaring leert echter dat deze procedure alleen resultaten oplevert bij het gebruik van nauwverwante soorten. Deze kunstmatige inseminatie is wel van grote economische betekenis, zowel in de veelteelt als bij de plantenveredeling. Pogingen om *in vitro* gevormde zygoten ook *in vitro* op te kweken zijn van belang om de foetus tegen microbiële infecties te beschermen. Hoewel dit praktisch tot dusver slechts in een beperkt aantal gevallen van belang is, bijvoorbeeld bij het kweken van orchideeën, hoeven we het uit zuiver technische overwegingen bij andere organismen (inclusief de mens) a priori niet als bruikbare methoden uit te sluiten. Het is in feite een zeer vroege keizersnede.

In 1967 werd door Mintz een merkwaardig experiment met muizeeieren, in een vroeg stadium van hun ontwikkeling beschreven. Deze jonge vruchten, afkomstig van witte en zwarte muizen, werden met een enzym van hun buitenmembraan ontdaan en vervolgens werden de afzonderlijke cellen gemengd. Deze vormen opnieuw een klompje dat na inplantatie in het moederlichaam tot een volwaardige muis kan uitgroeien. In het *in vitro* gevormde klompje zoeken de overeenkomstige cellen, die in een zeer vroeg stadium van hun differentiatie zijn, elkaar op. De cellen van de witte en van de zwarte muis waaruit epitheelweefsel gevormd gaat worden, komen bij elkaar te liggen. Het gevolg is dat uit dit agregaat een wit-zwarte mozaïkmuis ontstaat. Een overeenkomstig experiment werd onlangs door Stern (1973) met muize- en rattecellen uitgevoerd waarbij een overeenkomstige migratie van de afzonderlijke cellen

werd waargenomen. Het is hierbij nog niet gelukt het ei-chimeer tot een volwassen rat-muis-chimeer door re-inplantatie in het moederlichaam, uit te doen groeien. Deze experimenten zijn van groot belang voor het onderzoek van de migratie van embryonale cellen in het vroege stadium van de differentiatie. Opgemerkt moet echter worden dat hierbij niet van genetic engineering gesproken kan worden; de cellen van de zwarte muis houden het genetisch complement van het ene dier, de cellen van de witte muis van het andere type dier. Het experiment vertoont overeenkomst met het enten van bomen: de enting van gouden regen (*Cytisus adami*) op de blauwe regen (*Cytisus purpureus*) kan aldus een boom leveren met blauw-gele bloemen.

We zouden wel van genetic engineering mogen spreken indien bevruchte (of onbevruchte) eieren gedwongen konden worden soort-vreemd DNA op te nemen (en in hun chromosomen te incorporeren). Een dergelijke inbouw van DNA is noodzakelijk als we denken aan de correctie van aangeboren afwijkingen doch deze experimenten zijn zowel in het dierenrijk als in het plantenrijk nog niet succesvol gebleken.

Het kloneren van dieren

Wanneer (heterozygote) mannetjes en vrouwtjes van dezelfde soort worden gekruisd dan zijn vrijwel alle nakomelingen genetisch verschillend omdat bij de vorming van de geslachtscellen recombinatie tussen gepaarde chromosomen optreedt. Een groot aantal vrijwel gelijke individuen kan men door inteelt verkrijgen. Deze techniek wordt dan ook vooral bij proefdieren, om experimenten daarmee beter reproduceerbaar te maken, veelvuldig toegepast. Absoluut gelijke organismen zijn op deze wijze echter toch niet te verkrijgen.

Bij kikkers heeft men onlangs een methode toegepast, die wel leidt tot het ontstaan van een groot aantal, werkelijk identieke individuen (Woodland et al., 1972). Uit bevruchte eieren (kikker-rit) werd door micro-

chirurgie de celkern verwijderd en weer vervangen door de 'somatische' kernen afkomstig uit de epitheelcellen van één enkele volwassen kikker. Deze kernen hebben wel alle precies hetzelfde genetisch complement en aangezien de eieren deze kerntransplantatie met redelijke frequentie kunnen doorstaan, ontstaan hieruit identieke individuen.

In principe zou het ook mogelijk moeten zijn om uit geëxplanteerde cellen van volwassen individuen, volslagen identieke nieuwe individuen te kweken. Iedere cel bevat immers de volledige genetische formatie van dat individu, hoewel verschillende delen van die genetische informatie in elke gedifferentieerde cel tot expressie komen. Het op deze wijze kloneren is een probleem van de de-differentiatie van de somatische cel tot een soort eicel, gevolgd door embryonale ontwikkeling. Dit is een probleem dat neerkomt op het geven van de juiste differentiatie-signalen op het juiste moment in de ontwikkeling, maar waar men vooralsnog geen oplossing voor heeft gevonden.

Het kloneren van planten

Mede in verband met de vraag of het ook wenselijk is dat dieren (inclusief de mens) gekloneerd gaan worden, moeten we ons de vraag stellen of dit ooit tot de experimentele mogelijkheden zal gaan behoren. Opgemerkt kan worden dat in het plantenrijk uit de somatische cellen van tal van soorten, nieuwe individuen kunnen worden gekweekt. In navolging van buitenlandse onderzoekers is op deze wijze in ons laboratorium te Leiden, door Heyn uit parenchym-cellen van het blad van tabak (*Nicotiana tabacum*) een klonering van deze plant bewerkstelligd. De enkele cellen worden daarbij zelfs eerst van hun celwand ontdaan (met behulp van cellulose-afbrekende enzymen), waarna deze op een agar-voedingsbodem een nieuwe celwand regenereren, vervolgens in deling gaan en door toepassing van een bepaald regiem voor de toevoeging van plantenhormonen, worden nieuwe (genetisch volledig identieke)

planten verkregen. De kans van slagen voor een overeenkomstig experiment met dierlijk of menselijk materiaal zal dus ongetwijfeld toenemen met de vermeerdering van onze kennis van de moleculaire basis van de differentiatie bij de desbetreffende organismen.

Haploïde organismen

Voor genetisch onderzoek bieden haploïde organismen (waarin de genetische informatie dus in enkelvoud voorkomt) zekere voordelen boven diploïde organismen. Genetische veranderingen die bijvoorbeeld door straling worden veroorzaakt, kunnen in haploïde organismen gemakkelijker worden aangetoond dan in diploïde. Hieraan ontleen bacteriën, gisten, schimmels en mossen hun populariteit in de experimentele genetica. In principe is er geen reden waarom ook hogere organismen opgebouwd uit haploïde cellen, niet levensvatbaar zouden zijn. Zowel van bepaalde insecten als van kikkers (Mezger-Freed, 1972) heeft men haploïde varianten weten te construeren en vele hogere planten bieden evenals de gisten het experimentele voordeel dat zij zowel in de haploïde als in de diploïde configuratie kunnen worden gekweekt.

Hybridisatie van somatische cellen

De volgende stap om in beschouwing te nemen is de hybridisatie van haploïde of diploïde somatische cellen, overeenkomstig de bevruchting van de ei- en de spermacel in de seksuele cyclus. De zygoot die bij het laatste proces wordt gevormd, heeft de genetische eigenschappen van beide ouders.

Door gebruik te maken van de overkruisingen die tussen overeenkomstige chromosomen plaatsvindt, kunnen genetische kaarten worden geconstrueerd waarin de afstand tussen twee genen wordt gemeten met de kans dat overkruising daartussen plaats vindt, als lengte-maat. In vele organismen kan echter niet ad libitum worden gekruist. Behalve ethische bezwaren om genetische experimenten met de mens uit te voeren, is er het feit van

de lange generatie-tijd (ca. 15 jaar), waardoor de analyse wordt bemoeilijkt.

Tot voor kort was men dan ook in de antropogenetica volledig aangewezen op familie-onderzoek, waarbij gelijktijdig drie, hoogstens vier geslachten biochemisch konden worden onderzocht. In 1960 deden Barski et al. de belangrijke ontdekking dat de somatische cellen van muizen met elkaar konden worden versmolten. Deze fusie bleek niet beperkt tot cellen van één soort (Sell et al., 1973). Een belangrijke verbetering van de fusietechniek werd door Harris en Watkins (1965) ingevoerd, waarbij beide cellen door behandeling met geïnactiveerd sendai virus tot fusie werden gedwongen. De waarneming van Weis en Green (1967) dat menselijke chromosomen in een mens-muis hybride preferentieel uit deze cellen verdwijnen, was een volgende belangrijke stap in de ontwikkeling van de somatische celgenetica.

Door gelijktijdig in een kloon het verdwijnen (door het uitblijven van replicatie) van een menselijk chromosoom te bestuderen met het verdwijnen van een karakteristieke biochemische eigenschap, kunnen bepaalde genfuncties op bepaalde chromosomen worden gelokaliseerd. Deze somatische genetica van de mens heeft de laatste tijd een grote vlucht genomen en in Nederland is hieraan een belangrijke bijdrage geleverd door de groep van Bootsma aan de Medische Faculteit, Rotterdam (in samenwerking met het Instituut voor Antropogenetica te Leiden en het Medisch Biologisch Laboratorium TNO te Rijswijk), in het bijzonder wat betreft het onderzoek naar de genetische constitutie van de erfelijke ziekte *Xeroderma pigmentosum*. Naast deze uiterst belangrijke en nuttige toepassing van de somatische celhybridisatie, kunnen we in dit verband ook aan genetic engineering gaan denken, zodra het zou lukken uit somatische cellen *in vitro*, door stimulatie van het differentiatieproces, meer ingewikkelde organismen te kweken. Zoals in het voorgaande is opgemerkt, lukt dit in het dierenrijk

beslist nog niet doch wel in het plantenrijk.

Carlson et al. (1972) hebben somatische cellen van twee tabakssoorten, *Nicotiana glauca* en *langsdorfii* van hun celwand ontdaan, de gevormde protoplasten doen fuseren en vervolgens de gevormde hybriden een celwand op agarbodems doen regenereren.

Uit deze hybride plantencellen werden gehele tabaksplanten geregeneerd waardoor de eerste kruising, met volledig passeren van de seksuele cyclus, een feit is. Deze techniek wordt nog niet op grote schaal toegepast omdat tot op heden de hybridisatie van plantencellen ver achter is gebleven bij de hybridisatie van dierlijke cellen. Het zal geen verwondering wekken dat vele onderzoekers zich thans op de hybridisatie van somatische plantencellen hebben geworpen; in ons laboratorium te Leiden wordt thans in samenwerking met het Genetisch Instituut te Amsterdam de mogelijkheid onderzocht door somatische hybridisatie een kruising van *Nicotiana* en *Petunia* (die beide ook in de haploïde configuratie kunnen worden gekweekt) tot stand te brengen.

Hoe groot de verschillen tussen het plantenrijk en de dierenwereld ook mogen zijn, de ervaring die met deze cellulaire benaderingswijze in de genetic engineering bij planten worden opgedaan, zal ongetwijfeld van belang zijn voor hen die overeenkomstige experimenten in de dierenwereld overwegen.

De moleculaire benaderingswijze

In 1944 waren Avery et al. in staat te bewijzen dat de bacterie *Diplococcus pneumoniae*, gezuiverd DNA, geïsoleerd uit een andere *Diplococcus*-stam, kan opnemen en in zijn genoom incorporeren, waarbij overdracht van genetische informatie van de tweede op de eerste stam plaatsvindt. Dit proces noemt men bacterie-transformatie. Het is nadien bij tal van andere bacteriën eveneens gevonden, waaronder bijvoorbeeld *Haemophilus influenzae*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*.

Overdracht van genetische informatie tussen zeer verschillende bacteriële species was tot voor kort echter niet mogelijk. Men kan door aan een *E. coli* cultuur het DNA van een *Haemophilus* toe te voegen, de *coli* niet in *influenzae* omzetten.

Door bijzondere maatregelen te treffen kunnen thans in principe wel onderdelen van de genetische informatie van de ene bacterie-soort op de andere worden overgedragen. Hierover zal in een volgend artikel meer uitgebreid worden gerapporteerd.

De vraag dringt zich hierbij op of het ook mogelijk is transformatie bij cellen van hogere organismen te bewerkstelligen. Een beperkt aantal onderzoekers claimt dat dit inderdaad zo is. Transformatie zou volgens de literatuur mogelijk zijn bij de planten *Arabidopsis* en *Petunia*, terwijl ook de overdracht van bacteriële genen (uit *E. coli*) naar dierlijke en plantaardige somatische cellen is beschreven (Ledoux, 1971; Hess, 1972; Jackson, 1972; Doy et al, 1973).

In het algemeen staat men zeer sceptisch tegenover deze resultaten. Met name is door Bianchi et al. (1974) in Amsterdam bewezen dat de betreffende resultaten van Hess (1972) aan een verkeerde interpretatie van de experimenten moet worden geweten. Voor de inbouw van een (soort vreemd) DNA-molecule in het genoom van de cel van een plant of dier, is nog al wat nodig. Het moet het cytoplasma passeren, alwaar tal van enzymen klaar staan om het als ongewenst te beschouwen molecule, af te breken. Behalve cytoplasmamembraan moet ook de kernmembraan worden gepasseerd. Het is op zich al een klein wonder dat transformatie bij bacteriën mogelijk is. De architectuur van het genetisch apparaat van een dierlijke of plantaardige cel is zoveel ingewikkelder dan van een bacterie, dat met recht betwijfeld kan worden of transformatie van planten en dieren ooit tot de mogelijkheden zal gaan behoren.

Eventueel zou men kunnen denken aan de transplantatie van gehele chromosomen, omdat hierin het DNA, door histonen beschermd, veilig is

opgeborgen. Bovendien hoeft het DNA in een toegevoegd chromosoom niet noodzakelijkerwijs een recombinitie met het reeds aanwezige DNA te ondergaan om zich in stand te houden, daar het toegevoegde chromosoom op zichzelf reeds een eenheid is die zich zelfstandig kan repliceren, hetgeen van een brokstuk DNA niet mag worden gezegd. Toch heeft deze benaderingswijze nog geen reproduceerbare resultaten opgeleverd.

Vooruitzichten

Samenvattend luidt de conclusie dat de vooruitzichten bij de moleculaire benaderingswijze in de genetic engineering, waarbij de genetische eigenschappen van cellen worden veranderd door de toevoeging van DNA, niet onverdeeld gunstig zijn. Hoewel de ervaring leert dat het in de moderne biologie niet verstandig is iets als onmogelijk te beschouwen, moeten we toch stellen dat de tot op heden bereikte resultaten er niet op wijzen dat de experimentele moeilijkheden spoedig zullen worden overwonnen. Op het speciale geval van de bacterie-transformatie, die ook belangrijke medische implicaties heeft, komen we in een volgend artikel terug.

Men kan zich niet aan de indruk onttrekken dat degene die zich met transformatie van dierlijke of plantaardige cellen bezighoudt, met een grote dosis 'wishful thinking' behept is.

Dat er op korte termijn sprake zal kunnen zijn van een correctie van aangeboren afwijkingen met behulp van DNA, lijkt mij daarom ook onwaarschijnlijk. Men bedenke bovendien, dat wanneer men de genetische constitutie van een volwassen individu zou willen verbeteren, zeer veel cellen gecorrigeerd zouden moeten worden. Dat is praktisch onuitvoerbaar dus men kan feitelijk slechts denken in termen van transformatie van de bevruchte (menselijke) eicel. Dat een dergelijke transformatie met een efficiëntie in de nabijheid van de 100% mogelijk zou zijn, is ook zeer onwaarschijnlijk. Zelfs bij de best transformeerbare bacteriën haalt men

zelden een efficiëntie van 5%. Transformatie van de menselijke eicel is een dusdanig ingrijpende gebeurtenis dat het onwaarschijnlijk lijkt dat een samenleving dit zal toestaan.

Niettemin kan er weinig twijfel over bestaan dat men het onderzoek naar de embryonale ontwikkeling van de menselijke zygoot *in vitro* zal voortzetten. Zeker zal het binnen afzienbare tijd mogelijk blijken een dierlijk embryo en ook het menselijk embryo, buiten het moederlichaam tot volledig wasdom te laten komen.

Het is van groot belang dat de samenleving zich een oordeel vormt over de wenselijkheid van dergelijke experimenten en hun mogelijke praktische toepassing (L. Bosch, 1973 en 1974). Niet ontkend kan worden dat de studie van de embryonale ontwikkeling van betekenis is voor een beter begrip van het differentiatieproces, dat medisch gezien weer van groot belang is voor de vervanging van onklaar geraakte lichaamsdelen en organen. De moeilijkheden die men in de transplantatiebiologie ontmoet, verliezen hun betekenis indien men onklare onderdelen zou kunnen doen regenereren. Het is het centraal zenuwstelsel dat in dit opzicht vooral de belangstelling geniet. Wanneer men dergelijke experimenten met menselijke embryo's zou toestaan met bijvoorbeeld de restrictie dat de kweek niet mag worden voortgezet tot een volwaardig individu is gevormd, blijft men zitten met de vraag tot welk stadium de kweek dan wel mag worden voortgezet. Zal men het, zoals bij abortus eens worden over een termijn

van acht tot twaalf weken na de bevruchting?

Er zitten nogal wat haken en ogen aan een dergelijk besluit want abortus op wens van de moeder is zelfs in de ogen van de meest 'progressieven' op dit gebied nog wel wat anders dan het doden van een foet omwille van de wetenschap.

Ook de cellulaire benaderingswijze in de genetic engineering zal in de dierenwereld niet spoedig tot resultaten leiden met verstrekkende gevolgen, doch hiermede moet op langere termijn toch wel rekening worden gehouden. Futurologen van naam (Kahn en Wiener, 1969) voorzien wel degelijk de situatie waarbij kloneren van zoogdieren en het construeren van mens-dier chimereën technisch mogelijk wordt. We kunnen vaststellen dat we ten aanzien van het plantenrijk op de drempel staan van een nieuw tijdperk waarbij de cellulaire genetic engineering op ruime schaal zal worden toegepast.

Er is dus alle reden om deze ontwikkelingen met argusogen te blijven volgen.

Literatuur:

1. Avery, O. T., Macleod, C. M., McCarty, M. (1944). Studies on the chemical nature of the substance including transformation of pneumococcal types. *J Exp Med* 79, 137.
2. Barski, G., Sorieul, S., Cornefert, F. (1960). Production dans des cultures *in vitro* de deux souches cellulaires en association de cellules de caractère 'hybride'. *CR Hebd Séanc Acad Sci. Paris. Série D* 251, 1825.
3. Bianchi, F., Walet-Foederer, H. G. (1974). An investigation into the anatomy of the shoot apex of *Petunia hybrida* in connection with the results of transformation experiments. *Acta Bot Neerl* 23, 1.
4. Bosch, L. (1973). Moleculaire ingrepen in

de erfelijke aanleg. Serie van 5 artikelen in *Intermediair*, nrs. 46-50.

5. Bosch, L. (1974). Moleculaire rotstreken in de biologie, wat doen wij er aan? *Dagblad Trouw*, november.
6. Carlson, P. S., Smith, H. H., Dearing, R. D. (1972). Parasexual interspecific plant hybridization. *Proc Natn Acad Sci, U.S.A.* 69, 2292.
7. Doy, C. H., Gresshoff, P. M., Rolfe, B. G. (1973). Biological and molecular evidence for the transgenosis of genes from bacteria to plant cells. *Proc Natn Acad Sci, U.S.A.* 70, 723.
8. Harris, H., Watkins, J. F. (1965). Behaviour of differentiated nuclei in heterokaryons of animal cells from different species. *Nature, Lond.* 205, 640.
9. Hess, D. (1972). Transformationen an höheren Organismen. *Naturwissenschaften* 59, 348.
10. Heyn, R. F., Rörsch, A., Schilperoort, R. A. (1974). Prospects in genetic engineering of plants. *Quart Rev Biophys* 7, 1, 35-73.
11. Jackson, D. A., Symons, R. H., Berg, P. (1972). Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda-daphage genes and the galactose operon of *E.coli*. *Proc Natn Acad Sci, U.S.A.* 69, 2904.
12. Ledoux, L. (ed.) (1971). Informative molecules in biological systems. Amsterdam: North Holland Publishing Co. Mezger-Freed, L. (1972). Effect of ploidy and mutagens on bromodeoxyuridine resistance in haploid and diploid frog cells. *Nature New Biol* 235, 245.
13. Mintz, B. (1967). Gene control of mammalian pigmentary differentiation. *Proc Natn Acad Sci*, 345.
14. Sell, E. K., Krooth, R. S. (1972). Tabulation of somatic cell hybrids formed between lines of cultured cells. *J Cell Physiol* 80, 453.
15. Stern, M. S. (1973). Chimaeras obtained by aggregation of mouse eggs with rat eggs. *Nature, Lond.* 243, 472.
16. Weiss, M. C., Green, H. (1967). Human-mouse hybrid cell lines containing partial complements of human chromosomes and functioning human genes. *Proc Natn Acad Sci, U. S. A.* 58, 1104.
17. Woodland, H. R., Ford, C. C., Gurson, J. B. (1972). Studies on genetic regulation utilizing micro-injection of nuclei and DNA into living eggs and oocytes. In: *Workshop on Mechanisms and Prospects of Genetic Exchange. Advances in the Biosciences*, no. 8. Pergamon Press.

(wordt vervolgd)

Boekbesprekingen

M. F. van Grunsven: *Tandheelkundige zorg voor dieper-zwakzinnigen*. 195 pag. Tandheelkundige Monografieën deel XXI. Stafleu & Tholen B.V., Leiden 1977. Prijs f 62,50.

Met dit boek – eerder dit jaar als dissertatie verschenen – wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de tandheelkundige verzorging van zwakzinnigen. Het beschreven onderzoek geeft antwoord op de vraag naar gegevens

over de aard, de verbreiding en de ernst van een aantal tandheelkundige aandoeningen.

Deze gegevens over parodontale aandoeningen, tandcariës en traumatische gebitsbeschadigingen worden gerelateerd aan het niveau van functioneren van de zwakzinnige en daarnaast vergeleken met de bekende gegevens over het voorkomen bij niet-zwakzinnigen.

Van iedere aandoening wordt bovendien nog het verband nagegaan tussen het voorkomen en een aantal variabelen.

Variabelen zoals de zuurtegraad, de calcium en fosfaat-concentratie van de mondvloeistof, de mate waarin mondhygiënische maatregelen mogelijk zijn en de consistentie van de voeding ten opzichte van de parodontale aandoeningen. Het al dan niet voorkomen van diastemen en b.v. de gemiddelde frequentie van het dagelijks sucrose-gebruik ten opzichte van de tandcariës. De grootte van de sagittale overbeet, de mate van ambulantie enz. ten opzichte van de traumatische gebitsbeschadigingen. Tenslotte gaat de auteur in op de behandelbaarheid, waarbij